

HH

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/21181 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/675 (74) 代理人: 弁理士 箕浦 清(MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP99/05217
- (22) 国際出願日: 1999 年 9 月 24 日 (24.09.1999)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒329-0111 栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレシオン野木ハイライズ704 Tochigi (JP). 井出智広 (IDE, Tomohiro) [JP/JP]; 〒306-0023 茨城県古河市本町1-2-1 ライオンズマンション407 Ibaragi (JP). 望月利郎 (MOCHIZUKI, Toshiro) [JP/JP]; 〒340-0203 埼玉県北葛飾郡鷺宮町桜田3丁目7番2-304号 Saitama (JP). 門脇 孝 (KADOWAKI, Takashi) [JP/JP]; 〒215-0023 神奈川県川崎市麻生区片平3-16-14 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PPAR  $\alpha$  AND PPAR  $\gamma$  INHIBITORS

(54) 発明の名称: PPAR  $\alpha$  及び PPAR  $\gamma$  の阻害物質

(57) Abstract: Highly novel drugs efficacious against diseases in association with glycometabolism and lipid metabolism have been created by finding inhibitors or antagonists to PPAR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$ . Use of fatty acid coA thioesters, which have been found out as peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)  $\alpha$  and  $\gamma$  inhibitors, in evaluating drugs and utilization thereof in drugs.

(57) 要約:

WO 01/21181 A1

本発明は P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質あるいはアンタゴニストを見出すことにより、糖代謝、脂質代謝関連疾患における極めて新規性の高い医薬品を創製したもので、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (以下 P P A R) の  $\alpha$  及び  $\gamma$  に対する阻害活性物質として見出された脂肪酸 C o A チオエステルの医薬品評価への使用とそれらの医薬品への用途に関する。

## 明 細 書

### PPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ の阻害物質

#### 技術分野

本発明は、ヘルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（以下PPAR）の $\alpha$ 及び $\gamma$ に対する阻害活性物質として見出された脂肪酸C $\alpha$ Aチオエステルの医薬品評価のための使用および脂肪酸C $\alpha$ Aチオエステルの医薬品への用途に関する。

#### 背景技術

ヘルオキシゾーム増殖薬活性化受容体（PPAR）はC末端側のリガンド結合領域にリガンドが結合することで活性化される転写因子であり、グルココルチコイド、エストロジェン、サイロキシン及びビタミンDをリガンドとする核内受容体のスーパーファミリーのひとつである（Keller H.ら：Trends Endocrinol Metab（1993）4, 291-296）。これまでPPARとしては $\alpha$ 型、 $\gamma$ 型、及び $\delta$ 型）の3種のアイソフォームが同定されており、それぞれ発現組織と機能が異なっている（Braissant O. ら：Endocrinology（1996）137, 354-366）。PPAR $\alpha$ は肝臓、腎臓、心臓などの脂肪酸の異化能力の高い組織に高発現している。PPAR $\gamma$ はプロモーターの選択によりN末端側が異なる2種のアイソフォームとしてPPAR $\gamma$ 1とPPAR $\gamma$ 2に2分される。PPAR $\gamma$ 1は比較的広範な組織に、PPAR $\gamma$ 2は主に脂肪組織に高度に発現している。PPAR $\delta$ は広範な組織に分布している。

PPAR $\alpha$ は肝臓中の細胞質に存在するアシルC $\alpha$ Aシンターゼ、ミトコンドリアに存在するアシルC $\alpha$ AデヒドロゲナーゼやHMG

ー Co A シンターゼ、及びベルオキシゾームに存在するアシル Co A オキシダーゼなどの脂質異化系に関与するキー酵素のプロモーター領域に結合する (Schoonjans K. ら: J Lipid Res (1996) 37, 907-925)。PPAR $\alpha$  欠損マウスの解析から PPAR $\alpha$  は飢餓状態でのエネルギー獲得、即ち肝臓における脂肪酸の酸化及びケトン体の生成に重要な役割を担っていると考えられている (Kersten S. ら: J Clin Invest (1999) 103, 1489-1498)。

一方、PPAR $\gamma$  2 は脂肪細胞の分化誘導に深く関わっていることが知られている (Forman BM et al: Cell (1995) 83, 803-812)。トログリタゾン、ロシグリタゾン (BRL-49,653) 及びピオグリタゾンなどのチアゾリジンジオン誘導体は糖尿病の一つの成因であるインスリン抵抗性を解除するというユニークな作用を有する新しいタイプ 2 型糖尿病治療薬であるが、近年、それらの薬物は PPAR $\gamma$  に対するアゴニストであることが明らかにされた (Lehmann JM et al: J Biol Chem (1995) 270, 12953-12956)。PPAR $\gamma$  は生体におけるエネルギー貯蔵に重要な役割を担っていると考えられている。しかし、PPAR $\delta$  の機能は  $\alpha$  型や  $\gamma$  型に比べてあまりよく解っていない。

上述のように、PPAR に対するアゴニストにはグリタゾン系統の薬物が良く知られている。また天然あるいは内因性に産生される飽和・不飽和脂肪酸、ある種のエイコサノイド、及び酸化脂肪酸等が PPAR に対するアゴニストであることも報告されている (Forman BM ら: Proc Natl Acad Sci USA (1997) 94, 4312-4317)。

一方、PPAR に対する阻害物質やアンタゴニストについては、ほとんど知られていないのが現状である。わずかに、2, 4-チアゾリジンジオン誘導体が PPAR $\gamma$  のアンタゴニストとして知られているに過ぎない (Oberfield J.L. ら: Proc Natl Acad Sci USA (1999))

96,6102-6106.)。

PPAR $\gamma$ のアンタゴニストの用途としては抗肥満薬への応用が開示されているが(W097/10813)、アンタゴニスト物質の発見には至っていない。

さらに、PPAR $\alpha$ の阻害物質あるいはアンタゴニストに至っては全く知られていない。

これまで天然あるいは内因性物質の中においてさえもPPAR $\gamma$ 及びPPAR $\alpha$ に対するアンタゴニストは発見されていなかった。

本発明の目的は、PPAR $\alpha$ 並びにPPAR $\gamma$ に対する阻害物質あるいはアンタゴニストを見出すことにより、糖代謝、脂質代謝関連疾患における極めて新規性の高い医薬品を創製することである。

#### 発明の開示

本発明者らは、インスリン抵抗性の発現におけるPPARの関与の研究を行っていたところ、驚くべきことに脂肪酸の代謝物であるある種の脂肪酸 CoA チオエステル体がPPAR $\alpha$ 並びにPPAR $\gamma$ に対して阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、PPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ に対するデュアルアゴニストであるKRP-297 (Murakami Kら: Diabetes (1998) 47, 1841-1847)のトリチウム標識体を用いた置換結合実験により、種々の脂肪酸 CoA チオエステルがPPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ のリガンド領域に良好に結合することが見出され、 $\alpha$ 、 $\gamma$ 両受容体のリガンドであることが判明した。

更に、PPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ のリガンド領域とステロイドレセプター コアクチベーター(SRC-1)の複合体形成能に対し脂肪酸 CoA チオエステルは用量依存的に結合活性を阻害した。これにより、脂肪酸 CoA チオエステルはPPAR $\alpha$ 及びPPAR $\gamma$ の阻

害物質であることを明らかにした。

本発明によれば脂肪酸 C o A チオエステルを P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質あるいはアンタゴニストとして医薬創製の探索、評価手段として使用することができ有用である。

即ち、P P A R  $\alpha$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 C o A チオエステルを医薬創製に使用でき、また P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 C o A チオエステルを医薬創製に使用できることである。

更には、脂肪酸 C o A チオエステルそのものを医薬品として用いることも可能である。医薬の分野としては、

#### 1) P P A R $\alpha$ アンタゴニストとしての使用

重度糖尿病、主に 1 型糖尿病ではしばしば急性合併症として糖尿病性ケトアシドーシスが起こることが知られている。糖尿病性ケトアシドーシスは臨床的には脱水、意識障害、血圧の低下、頻脈、呼吸促進、クスマウル大呼吸、呼気のアセトン臭を呈する (Keller U ら: Diabetologia (1986) 29, 7-77)。P P A R  $\alpha$  は肝臓において脂肪酸の酸化及びケトン体の生成に重要な役割を担っていることから、P P A R  $\alpha$  アンタゴニストはそれらを抑制することができ、糖尿病性ケトアシドーシスの治療に有用であると期待される。

#### 2) P P A R $\gamma$ としてのアンタゴニストとしての使用

肥満は糖尿病、高脂血症、高血圧、及び虚血性心疾患などの危険因子であり、その予防・治療は临床上極めて重要な課題である。P P A R  $\gamma$  は脂肪細胞の分化に重要な役割を担っている。実際に、P P A R  $\gamma$  アゴニストであるチアゾリジンジオン誘導体は脂肪細胞の

分化誘導作用を有しており、脂肪細胞の数や脂肪組織の重量を増加させることが報告されている (Piet De Vos ら: J Clin Invest (1996) 98, 1004-1009)。チアゾリジンジオン誘導体は糖尿病治療薬としての有用性をもっている反面で、脂肪細胞の分化を誘導することから肥満を助長する可能性も危惧されている。また、抗肥満因子として知られるレプチンの発現レベルがチアゾリジンジオン誘導体の投与により低下することも報告されている (Zhang E ら: J Biol Chem (1996) 271, 9455-9459)。これらの背景から、PPAR $\gamma$ アンタゴニストは脂肪細胞の分化を抑制することと同時にレプチンの発現レベルを上昇させることで、抗肥満薬としての可能性が期待される。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

#### 実施例 1. PPAR $\alpha$ とPPAR $\gamma$ に対する結合能の測定:

PPAR $\alpha$ とPPAR $\gamma$ に対するデュアルアゴニストである KRP-297 のトリチウム標識体 (Murakami K ら: Diabetes (1998) 47, 1841-1847) を用いた置換結合実験を行った。6 コピーのヒスチジンをヒト型 PPAR $\alpha$  及び PPAR $\gamma$  のリガンド結合領域の N 末端側に付加した蛋白 (6x His-hPPARs LBD) をそれぞれ大腸菌に発現させ、ニッケルカラムにて精製した。6x His-hPPARs LBD 蛋白と 100 nM [3H]KRP-297 (27Ci/mmol) を 50 mM KCl, 10 mM ジチオスレイトールを含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH7.4) 中で試験化合物 (脂肪酸 CoA チオエステル、シグマ製) の存在下、非存在下で 25°C、30 分間、インキュベートした。その後、セファデックス G25 カラムにて蛋白に結合した [3H]KRP-297 を分離し、放射能を液体シンチレーション

カウンターにて測定した。

PPAR $\gamma$ に対する結合活性の対照薬として BRL-49,653 (Willson TM ら : J Med Chem (1996) 39, 665-668) および 15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン J<sub>2</sub> (Cayman Chemical Co.) を、PPAR $\alpha$  に対する結合活性の対照薬として 8(S)-ヒドロキシエイコサテトラエノイン酸 (Cayman Chemical Co.) を用いた。

この結果、ミリスチン酸 CoA、パルミチン酸 CoA、ステアリン酸 CoA、オレイン酸 CoA、リノール酸 CoA および アラキドン酸 CoA のチオエステルが PPAR $\alpha$  及び PPAR $\gamma$  のリガンドであることが判明した (表 1)。

[表 1]

PPAR リガンド結合領域に対する脂肪酸 CoA の結合

|   | PPAR $\alpha$ | PPAR $\gamma$ |
|---|---------------|---------------|
| BRL-49,653  |               | 99%           |
| 15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン J <sub>2</sub> |               | 93%           |
| 8(S)-ヒドロキシエイコサテトラエノイン酸                              | 99%           |               |
| ミリスチル CoA   | 70%           | 45%           |
| パルミトイル CoA  | 83%           | 72%           |
| ステアロイル CoA  | 94%           | 89%           |
| オレイル CoA  | 95%           | 52%           |
| リノレオイル CoA  | 92%           | 59%           |
| アラキドニル CoA  | 54%           | 46%           |

データは3回の実験の平均値±標準誤差を表す

実施例 2 . PPARs LBD-SRC-1 複合体形成能の測定 ;

LXXLL モチーフを 2 コピー含む SRC-1 の [35S] メチオニン 標識体を

in vitro にて調製した (TNT®、プロメガ社、Madison、WI)。上記作製した 6x His-hPPARs LBD 蛋白を 50 mM KCl, 1 mM ジチオスレイトール及び 0.1%牛血清アルブミンを含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH7.4) 中で試験化合物の存在下、非存在下で 4°C、60 分間、インキュベートした。その後、2 mg の抗 6x His 抗体 (QIAGEN 社、Germany) を加え、4°C、60 分間、インキュベートした。引き続き 20 ml のブロテイン G セファロース (ファルマシア・バイオテック社、Sweden) を加え、4°C、60 分間、インキュベートした。遠心にて 3 回洗浄した後、ブロテイン G セファロースを 20 ml の SDS-サンプルバッファーにて溶解し、20% SDS-PAGE、その後オートグラフィーにて [35S]SRC-1 を検出した。

この結果、リノール酸 CoA チオエステルは PPAR  $\alpha$  のリガンドである KRP-297 およびリノール酸による SRC-1 の複合体形成を用量依存的に阻害し、また PPAR  $\gamma$  のリガンドである BRL-49653 およびリノール酸による SRC-1 の複合体形成を用量依存的に阻害した (表 2)。

[表 2]

PPAR リガンド結合領域と SRC1 の複合体形成に対する  
脂肪酸 CoA による阻害

|            |            |  | ヒト PPAR $\alpha$ |               | ヒト PPAR $\gamma$ |               |
|------------|------------|--|------------------|---------------|------------------|---------------|
|            |            |  | KRP-297          | リノレン酸         | BRL-49,653       | リノレン酸         |
|            |            |  | 30 $\mu$ M       | 30 $\mu$ M    | 30 $\mu$ M       | 30 $\mu$ M    |
| リノレオイル CoA | 0 $\mu$ M  |  | 6.1 $\pm$ 1.7    | 5.3 $\pm$ 1.9 | 4.8 $\pm$ 0.7    | 4.5 $\pm$ 0.7 |
| リノレオイル CoA | 3 $\mu$ M  |  | 5.5 $\pm$ 1.5    | 6.1 $\pm$ 2.2 | 4.9 $\pm$ 0.6    | 4.2 $\pm$ 0.3 |
| リノレオイル CoA | 10 $\mu$ M |  | 4.4 $\pm$ 0.8    | 2.4 $\pm$ 0.8 | 4.8 $\pm$ 1.9    | 2.7 $\pm$ 1.1 |
| リノレオイル CoA | 30 $\mu$ M |  | 1.4 $\pm$ 0.1    | 1.2 $\pm$ 0.4 | 1.5 $\pm$ 0.5    | 1.9 $\pm$ 0.8 |



|            |             |               |               |               |               |
|------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| リノレオイル CoA | 100 $\mu$ M | 0.9 $\pm$ 0.3 | 0.9 $\pm$ 0.3 | 1.0 $\pm$ 0.1 | 1.3 $\pm$ 0.4 |
|------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|

データは3回の実験の平均値 $\pm$ 標準誤差を表す

### 産業上の利用可能性

インスリン抵抗性の発現における P P A R の関与の研究を行っていたところ、脂肪酸の代謝物である種の脂肪酸 C o A チオエステル体が P P A R  $\alpha$  並びに P P A R  $\gamma$  に対して阻害作用を有することを見出した。

この結果、P P A R  $\alpha$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリス Toil、パルミ Toil、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 C o A チオエステルを医薬創製に使用でき、また P P A R  $\gamma$  に対する阻害物質として脂肪酸基がミリス Toil、パルミ Toil、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである脂肪酸 C o A チオエステルを医薬創製に使用できることである。

更には、脂肪酸 C o A チオエステルそのものを糖代謝、脂質性代謝関連疾患に関わる医薬品として用いることも可能である。

## 請求の範囲

1. PPAR $\alpha$ に対する阻害物質としての脂肪酸 CoA チオエステルの使用。
2. PPAR $\gamma$ に対する阻害物質としての脂肪酸 CoA チオエステルの使用。
3. PPAR $\alpha$ に対する阻害物質として脂肪酸基がミリスチル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである請求項 1 記載の脂肪酸 CoA チオエステルの使用。
4. PPAR $\gamma$ に対する阻害物質として脂肪酸基がミリスチル、パルミトイル、ステアロイル、オレイル、リノレオイル、アラキドニルである請求項 2 記載の脂肪酸 CoA チオエステルの使用。
5. 脂肪酸 CoA チオエステルを含有することを特徴とする糖尿病性ケトアシドーシス治療剤。
6. 脂肪酸 CoA チオエステルを含有することを特徴とする肥満治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/675

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | Jennifer L. Oberfield, et.al, 'Aperoxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ ligand inhibits adipocyte differentiation', Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.96, (May 1999), pp.6102-6106 | 1-6                   |
| A         | WO, 97/10813, A1 (Ligand Pharmaceuticals Inc.), 27 March, 1997 (27.03.97), especially, Claims & EP, 788353, A1   | 1-6                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 December, 1999 (17.12.99)

Date of mailing of the international search report  
28 December, 1999 (28.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/675

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/675

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | Jennifer L. Oberfield, et. al, 'A peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ ligand inhibits adipocyte defferentiation', Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, (May 1999), p. 6102-6106 | 1-6              |
| A               | WO, 97/10813, A1 (リガンド ファーマシューティカルズ インコーポレーティッド), 27. 3月. 1997 (27. 03. 97), 特に特許請求の範囲 & EP, 788353, A1   | 1-6              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 12. 99

国際調査報告の発送日

28.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4 C

9 4 5 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3450